

## SARS-CoV-2-varianten

Virussen veranderen voortdurend door mutatie en het is te verwachten dat er in de loop der tijd nieuwe varianten van een virus ontstaan. Soms ontstaan er nieuwe varianten en verdwijnen ze weer. Andere keren ontstaan er nieuwe varianten en blijven ze bestaan. Tijdens deze pandemie zijn wereldwijd vele varianten van het virus dat COVID-19 veroorzaakt, ontdekt. Een variant kan een of meerdere mutaties bevatten en deze mutaties kunnen voorkomen op plaatsen zoals het nucleocapside-eiwit of het spike-eiwitgebied van het virus.

### Wat is een "Variant of Concern" (VOC) (zorgwekkende variant)?

Een variant kan als "zorgwekkend" worden aangemerkt wanneer er aanwijzingen zijn voor een toename van de overdraagbaarheid (met inbegrip van een groeisnelheid die mogelijk overeenstemt met de verdringing van de huidige dominante variant), een toename van de ernst van de ziekte, een significante vermindering van de neutralisatie door antilichamen, een verminderde doeltreffendheid van de behandelingen of tekortkomingen bij de diagnostische detectie. <sup>6, 11</sup>

### De LumiraDx SARS-CoV-2 Tests en varianten

De LumiraDx SARS-CoV-2 Ag, LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Pool, LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Ultra, LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Ultra Pool, LumiraDx SARS-CoV-2 & Flu A/B en LumiraDx SARS-CoV-2 & RSV Tests maken gebruik van antilichamen (niet van op nucleïnezuur gebaseerde primers zoals PCR) om SARS-CoV-2 nucleocapside-antigeen (niet het spike-eiwit) te capteren. Antilichamen herkennen doorgaans 9-10 aminozuurdoelsequenties (gelijk aan 27-30 nucleotidesequenties). Het is dus niet waarschijnlijk dat enkelvoudige nucleïnezuur-puntmutaties de prestaties van de LumiraDx Tests beïnvloeden. Daarnaast is het zeer onwaarschijnlijk dat mutaties buiten het nucleocapside-viruscodeergebied (bijv. spike-eiwit) van invloed zijn op de prestaties van de test.

### Teststatus van SARS-CoV-2-varianten met de LumiraDx Tests

LumiraDx controleert actief nieuwe mutaties in het SARS-CoV-2-virusgenoom wanneer die zich voordoen. De reactiviteit van de LumiraDx-tests wordt beoordeeld op basis van alle mutaties die in de populatie voorkomen met een niveau van meer dan 1,0% in het Regeneron COVID-19 Dashboard<sup>1</sup>; dit is een van de samenwerkingsverbanden die door de gegevens op de website [gisaid.org](https://gisaid.org) tot stand is gekomen. Tabel 1 toont een overzicht van de prestaties van de LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Test die wordt gebruikt in de LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Test, de LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Pool Test en de LumiraDx SARS-CoV-2 & Flu A/B Test voor zorgwekkende varianten zoals aangewezen door de WHO<sup>6</sup> ten tijde van het schrijven van dit technische bulletin. De evaluatie is uitgevoerd met behulp van *in-silicoanalyse*, rechtstreekse tests met recombinant nucleocapside-eiwit van de specifieke mutaties, tests op levende virusisolaten en tests op positieve levende klinische monsters.

**Tabel 1: Overzicht van de tests met de LumiraDx Ag Test**

WHO-label <sup>6</sup>	Pango-lineage <sup>6</sup>	Land waarin voor het eerst ontdekt <sup>6</sup>	Nucleocapsidemutatie <sup>1</sup>	Resultaat LumiraDx Test
Alfa*	B.1.1.7	VK, sep 2020	D3L, R203K, G204R, S235F	Positief
Bèta*	B.1.351	Zuid-Afrika, mei 2020	T205I	Positief
Gamma*	P.1	Brazilië, nov 2020	P80R, R203K, G204R	Positief
Delta*	B.1.617.2	India, okt 2020	D63G, R203M, G215C, D377Y	Positief
Omikron**	B.1.1.529	Meerdere landen, nov 2021	R203K, G204R, P13L, E31-, R32-, S33- en P151S	Positief

\*Geen VOC meer

\*\*Omvat BA.1, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5 en afstammelingen daarvan. Omvat ook circulerende recombinante vormen van BA.1/BA.2, zoals XE. BA.1 heeft dezelfde nucleocapsidemutaties als B.1.1.529. Afstammelingen van de Pango-lineages van omikron, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5 en XE, hebben de aanvullende nucleocapsidemutatie S413R, die intern is getest met behulp van recombinant eiwit en positief testte bij 50 pg/ml op de LumiraDx SARS-CoV-2-antigeentest. BA.4 heeft ook de nucleocapsidemutatie P151S. Hoewel de prevalentie van deze mutatie < 1,0% is, is BA.4 door de Britse Health Security Agency (UKHSA) gecategoriseerd als een VOC<sup>10</sup>. Daarom is P151S ook getest met behulp van recombinant eiwit.

- **Alfavariant<sup>2</sup>, bètavariant<sup>3</sup> en gammavariant<sup>3</sup>** – Gedetecteerd in patiëntmonsters door het Britse ministerie van Volksgezondheid en Sociale Zorg, COVID-19 Technologies Validation Group.
- **Bètavariant<sup>4</sup>** – Gedetecteerd in patiëntmonsters door de Zuid-Afrikaanse National Health Laboratory Service.
- **Deltavariant<sup>5</sup>** – Gedetecteerd in patiëntmonsters zoals besproken door het Britse ministerie van Volksgezondheid en Sociale Zorg, COVID-19 Technologies Validation Group.
- **Omikronvariant** – Tests met levende patiëntmonsters werden uitgevoerd door LumiraDx.<sup>8</sup> Daarnaast werd een prospectief klinisch onderzoek uitgevoerd door Medical Research Network Diagnostics.<sup>9</sup> Beide onderzoeken toonden aan dat omikron door de LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Test wordt gedetecteerd met een vergelijkbare gevoeligheid als de deltavariant.

Daarnaast is de LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Test geëvalueerd in het kader van het FIND-proces (Foundation for Innovative New Diagnostics) ([www.finddx.org](http://www.finddx.org)). Voor de COVID-19-reactie heeft FIND onafhankelijke evaluaties van in-vitrodiagnostica laten uitvoeren aan de hand van een EOI-proces (expression of interest) dat beschikbaar is op de website van FIND en waarbij alle ingezonden tests een score kregen op basis van hun wettelijke status en marktintroductietijd, de productie- en distributiecapaciteit van de leverancier en de door de leverancier gerapporteerde klinische en analytische prestaties.

Als onderdeel van deze evaluatie werd de analytische gevoeligheid, d.w.z. de detectielimiet (LoD), uitgevoerd aan de Liverpool School of Tropical Medicine, Verenigd Koninkrijk, waarbij gestandaardiseerde seriële verdunningen van gekweekt virusisolaat werden bereid. De virusverdunding werd rechtstreeks op de LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Teststrip aangebracht. De verdunningen werden in drievoud getest en de LoD werd gedefinieerd als de laatste verdunning waarbij alle herhalingen als positief werden geïnterpreteerd. De gegevens (tabel 2) tonen aan dat de LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Test de varianten Brits wildtype (B.1), alfa (B.1.1.7), gamma (P.1), delta (B.1.617.2) en omikron (B.1.1.529 en B.1.1.529 sublineage BA.2) kan detecteren.

**Tabel 2: Schatting van de analytische prestaties door de Liverpool School of Tropical Medicine, waaruit blijkt dat de LoD van alle geteste varianten vergelijkbaar is.**

Variantstam	Geverifieerde LoD-concentratie
Brits wildtype (B.1) <sup>7</sup>	1,0 x 10 <sup>2</sup> pfu/mL
Alfa (B.1.1.7) <sup>7</sup>	5,0 x 10 <sup>2</sup> pfu/mL
Gamma (P.1) <sup>7</sup>	1,0 x 10 <sup>2</sup> pfu/mL
Delta (B.1.617.2) <sup>7</sup>	2,5 x 10 <sup>1</sup> pfu/mL
Omikron (B.1.1.529) <sup>12</sup>	1,0 x 10 <sup>3</sup> pfu/mL
Omikron (B.1.1.529) sublineage BA.2 <sup>13</sup>	1,0 x 10 <sup>2</sup> pfu/mL

## Conclusie

Alle tests tot nu toe hebben aangetoond dat de LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Test alle zorgwekkende SARS-CoV-2-varianten met een vergelijkbare gevoeligheid kan detecteren.

**Definities**

<b>Ag</b>	Antigeen
<b>SARS-CoV-2</b>	Severe acute respiratory syndrome (ernstig acuut respiratoir syndroom) coronavirus 2
<b>VOC</b>	Zorgwekkende variant
<b>WHO</b>	Wereldgezondheidsorganisatie
<b>PCR</b>	Polymerasekettingreactie
<b>LoD</b>	Detectielimiet
<b>FIND</b>	Foundation for Innovative New Diagnostics
<b>pg</b>	Picogram
<b>pfu</b>	Plaquesvormende eenheid

1. GISAIID Regeneron-database (Regeneron COVID-19 Dashboard) geraadpleegd in juli 2022
2. Het rapport van het Britse ministerie van Volksgezondheid en Sociale Zorg (UK DHSC), COVID-19 Technologies Validation Group (TVG) over de LumiraDx SARS-CoV-2-antigeentest (januari 2021)
3. UK DHSC COVID-19 TVG: Persoonlijke communicatie via e-mail (maart 2021), niet-gepubliceerde gegevens
4. Zuid-Afrikaanse National Health Laboratory Service: Laboratoriumevaluatie-rapport (april 2021), niet-gepubliceerde gegevens
5. UK DHSC COVID-19 TVG: Persoonlijke communicatie (niet-gepubliceerde gegevens mei 2021)
6. Wereldgezondheidsorganisatie (<https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>) geraadpleegd in juli 2022
7. FIND-rapport over de LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Test [https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2021/10/Lumira\\_Ag-Public-Report\\_v2\\_20211008.pdf](https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2021/10/Lumira_Ag-Public-Report_v2_20211008.pdf)
8. Niet-gepubliceerde gegevens (jan 2022)
9. Niet-gepubliceerde gegevens (feb 2022)
10. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1086494/Technical-Briefing-43-28.06.22.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1086494/Technical-Briefing-43-28.06.22.pdf)
11. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1063424/Tech-Briefing-39-25March2022\\_FINAL.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1063424/Tech-Briefing-39-25March2022_FINAL.pdf)
12. Niet-gepubliceerde gegevens (feb 2022)
13. Niet-gepubliceerde gegevens (mei 2022)

Niet alle producten zijn in alle landen en regio's verkrijgbaar. Vraag uw plaatselijke vertegenwoordiger of distributeur van LumiraDx naar de verkrijgbaarheid in specifieke landen.

De LumiraDx, SARS-CoV-2 Ag Pool, LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Ultra, LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Ultra Pool, LumiraDx SARS-CoV-2 & Flu A/B en LumiraDx SARS-CoV-2 & RSV Tests zijn niet verkrijgbaar in de VS.